

EKSPRESI TUMOR NECROSIS FACTOR-ALFA (TNF- α) DAN INTER LEUKIN-10 (IL-10) PADA INFEKSI MALARIA FALCIPARUM

Lili Irawati¹, Nusirwan Acang², Nuzulia Irawati³

1. Bagian Fisika Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
 2. Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
 3. Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
- E-mail: majalahkedokteranandalas@gmail.com

Abstrak

Malaria masih menjadi masalah kesehatan di dunia terutama negara tropis karena angka kesakitan dan kematiannya yang tinggi. Infeksi *Plasmodium falciparum* ini dapat menimbulkan gejala yang berat sampai kematian. Perbedaan perjalanan penyakit pada masing-masing individu salah satunya dipengaruhi oleh sistem imun. Di antara zat yang ikut berpengaruh pada imunitas malaria adalah TNF- α dan IL-10, yang dihasilkan oleh sistem pertahanan tubuh terhadap parasit ini. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui ekspresi TNF- α dan IL-10 pada infeksi malaria falciparum, menggunakan rancangan *explanatory* secara *cross sectional*, dan melibatkan 25 penderita malaria falciparum dengan umur berkisar 14 – 60 tahun. Kadar TNF- α dan IL-10 dianalisis dengan metoda *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), dan hasil analisis dinyatakan bermakna bila didapatkan $p < 0,05$. Penelitian menunjukkan adanya peningkatan kadar TNF- α dengan rerata $283,10 \pm 267,72$ pg/ml dan peningkatan kadar IL-10 dengan rerata $196,99 \pm 131,94$ pg/ml pada penderita malaria falciparum, yang dalam keadaan normal tidak terdeteksi. TNF- α berkorelasi positif dengan IL-10 ($r = 0,491$; $p > 0,05$), tapi berkorelasi negatif dengan kadar hemoglobin ($r = -0,189$; $p > 0,05$). IL-10 berkorelasi positif dengan kadar hemoglobin ($r = 0,134$; $p > 0,05$). Terhadap parasitemia, TNF- α berkorelasi positif ($r = 0,036$; $p > 0,05$), namun IL-10 berkorelasi negatif ($r = -0,043$ dan $p > 0,05$). Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa infeksi malaria falciparum berpengaruh terhadap peningkatan kadar sitokin TNF- α dan IL-10.

Kata kunci : TNF α – IL 10 – malaria falciparum

Abstract

Malaria is still a universal health problem, especially in tropical countries because of its high morbidity and mortality rates. Infection by *Plasmodium falciparum* could result in severe symptoms or even death. Differences in pathogenesis among affected individuals are affected by many factors, and the immune system is one of them. Among substances involved in the malarial immunity is TNF- α and IL-10, produced by the body's defense system as the reaction to the parasite. The objective of this study is to find expression of TNF- α and IL-10 on falciparum malaria infection, using an explanatory cross-sectional design, involving 25 people with falciparum malaria with age ranging from 14 to 60 years. The presence of TNF- α and IL-10 were

analyzed using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and significant values considered at $p < 0.05$. The results show that there are increased rate of TNF- α with average 283.10 ± 267.72 pg/ml, and increased rate of IL-10 with average 196.99 ± 131.94 pg/ml among people with falciparum malaria, while in normal circumstances they are not detected. There is a positive correlation of TNF- α with IL-10 ($r=0.491$; $p>0.05$), but negative correlation with the rate of hemoglobin ($r=-0.189$; $p>0.05$). IL-10 correlated positively with the rate of hemoglobin ($r=0.134$; $p>0.05$). TNF- α is positively correlated with parasitemia ($r =0.036$; $p>0.05$), but IL-10 is negatively correlated ($r = -0.043$ and $p>0.05$). The results from this study conclude that falciparum malaria infection increases of TNF- α and IL-10 cytokine.

Keywords: TNF α – IL 10 – falciparum malaria

PENDAHULUAN

Malaria adalah penyakit infeksi parasit utama di dunia yang mengenai hampir 170 juta orang tiap tahunnya di hampir 103 negara endemis. Angka kematian yang dilaporkan mencapai 1 – 1,5 juta penduduk per tahun, khususnya daerah yang kurang terjangkau oleh pelayanan kesehatan.^(1,2)

Di Indonesia, malaria masih menjadi masalah kesehatan. Menurut Menteri Kesehatan, malaria ditemukan di daerah-daerah terpencil dan sebagian besar penderitanya dari golongan ekonomi lemah. Angka kesakitan akibat malaria sejak 4 tahun terakhir menunjukkan peningkatan.⁽³⁾

Penyakit malaria disebabkan oleh protozoa genus plasmodium, yang ditularkan oleh nyamuk anopheles betina dan sudah dikenal sejak 3000 tahun yang lalu. Ada empat jenis plasmodium yang menyebabkan penyakit malaria pada manusia yaitu *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* dan *P. ovale*. Diantara mereka, *P. falciparum* adalah yang terpenting karena penyebarannya luas, angka kesakitan yang disebabkan tinggi, bersifat ganas, sehingga menyebabkan malaria berat dan menimbulkan lebih dari dua juta kematian setiap tahun di seluruh dunia.^(1,2,4)

Plasmodium falciparum saat ini di dunia sudah ditemukan memiliki lebih kurang 14 strain. Di Indonesia strain-strain dari *P. falciparum* sampai saat ini belum dilaporkan. *P. falciparum* terdiri dari sekitar 5300 gen dan 211 gen di antaranya berfungsi sebagai imunogen pada tubuh manusia. Perbedaan strain *P. falciparum* akan memberikan gejala klinik, patologi, sifat transmisi, maupun respons terhadap pengobatan yang berbeda pula.⁽⁵⁾

Secara umum dikatakan imunitas terhadap malaria sangat kompleks karena melibatkan hampir seluruh komponen sistem imun baik imunitas spesifik maupun

non spesifik, imunitas humoral maupun seluler yang timbul secara alami maupun di dapat sebagai akibat infeksi. Sejak permulaan invasi stadium sporozoit yang diikuti stadium selanjutnya, timbul reaksi sitokin yang demikian kompleks terhadap parasit malaria sebagai akibat terpaparnya berbagai jenis sel sistem imun terhadap berbagai macam antigen plasmodium.^(6,7)

Sitokin adalah suatu glikoprotein yang berasal dari sel T helper, sel natural killer (NK) dan makrofag, yang berperan penting pada respon tubuh melawan infeksi malaria. Sel T helper terdiri dari dua subset yang masing-masing menghasilkan sitokin pengatur perbedaan fungsi imun efektor dan bereaksi satu sama lain. Sel T helper tipe 1 (Th-1) menghasilkan IFN- γ (interferon gama), IL-2 (interleukin-2) dan TNF- α (tumor necrosis factor alfa). Sitokin ini mengaktifkan makrofag, untuk membentuk sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6 dan menginduksi mekanisme imun efektor sitotoksik dari makrofag. Sebaliknya, sel T helper tipe 2 (Th-2) menghasilkan IL-4, IL-5, IL-10 dan IL-13. Sitokin ini menginduksi pembentukan antibodi tetapi juga menghambat fungsi makrofag dan disebut sitokin anti inflamasi.^(8,-11)

TNF- α merupakan sitokin yang bersifat sebagai pirogen. Pada kadar rendah ia dapat menghambat pertumbuhan stadium darah parasit dengan mengaktifkan sistem imun seluler, dan juga dapat membunuh parasit secara langsung namun aktifitasnya lemah. Peran ganda dari sitokin terutama TNF- α yaitu pada kadar yang tepat akan memberi perlindungan dan penyembuhan. Akan tetapi kadar berlebihan yang mungkin merupakan tanggapan terhadap hiperparasitemia dan pertumbuhan parasit yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan jaringan yang sangat berat dan fatal.^(9,11)

IL-10 ditemukan di dalam plasma penderita malaria akut, dihasilkan oleh

monosit, sel Th-2 dan sel B, menghambat produksi sitokin pada Th-1 dan sel CD8+. IL-10 berfungsi sebagai *down regulator* pada makrofag/inhibitor makrofag, mengurangi presentasi antigen, mencegah sel Th-1 berproliferasi dan menekan produksi IFN- γ dan TNF- α . Pada malaria serebral, peng-hambatan IFN- γ dan sekresi TNF- α oleh sintesis IL-10 berperan penting dalam menetralkan patologi dari makrofag.⁽¹²⁾

TUJUAN PENELITIAN

1. Untuk membuktikan adanya peningkatan kadar TNF- α dan IL-10 pada infeksi malaria falciparum
2. Untuk mengetahui adanya hubungan TNF- α dengan IL-10 pada infeksi malaria falciparum.
3. Untuk mengetahui adanya hubungan TNF- α dan IL-10 dengan kadar hemoglobin pada infeksi malaria falciparum.
4. Untuk mengetahui adanya hubungan TNF- α dan IL-10 dengan parasitemia pada infeksi malaria falciparum.

TINJAUAN PUSTAKA

Sitokin proinflamasi dan malaria

Pada infeksi malaria manusia dapat terjadi perubahan reaktif imun yang lambat pada fase akut dan terjadi sepanjang waktu setelah *clearance* parasit dalam sirkulasi. Respon imun inflamasi memerlukan *clearance* parasit yang dapat menimbulkan kerusakan jaringan, mengaktifkan fagosit untuk membunuh parasit intraseluler dan ekstra-seluler. Ia juga menyebabkan efek sistemik seperti anemia berat dan malaria serebral.⁽¹²⁾

TNF- α

Karakteristik pertama dari parasit meningkatkan sitokin TNF- α dari makrofag pada infeksi eritrosit oleh plasmodium, pigmen malaria dan glikolipid seperti GPI (glycosyl phosphatidylinositol). TNF- α berperan

dalam pengaturan makrofag memproduksi IL-12 dan menunjukkan TNF- α penting sebagai ko-faktor untuk IL-12 dalam meningkatkan produksi IFN- γ oleh sel NK. Konsentrasi NO dan TNF- α dalam plasma dihubungkan dengan perubahan demam dan *clearance* parasit.⁽¹²⁾

TNF- α meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada endotel seperti ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule-1), ELAM-1 (E-selektin), VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), CD-36 (Clusters of Differentiation anti gen-36) yang merupakan ligand bagi parasit dengan endotel pembuluh darah pada proses sitoadherens parasit karenanya mungkin berperan dalam menimbulkan malaria berat. TNF- α sudah diproduksi dari awal infeksi dan akan semakin meningkat pada waktu stadium skizogoni dan pelepasan merozoit, juga kadar TNF- α pada infeksi P.falciparum lebih tinggi di banding pada infeksi P. vivax.⁽⁹⁾

Sitokin anti inflamasi dan malaria

Pada awal respon sitokin proinflamasi dapat dilihat pada media proteksi imun, respon yang lambat berkontribusi patologi. Ini membuktikan bahwa keseimbangan respon inflamasi mungkin ada selama infeksi malaria. Respon yang tidak seimbang, berperan pada beratnya penyakit, anemia dan dapat menimbulkan kematian.^(6,13)

Interleukin 10 (IL-10)

IL-10 ditemukan dalam plasma pada penderita akut malaria, dihasilkan oleh monosit, sel Th-2 dan sel B, menghambat produksi sitokin pada Th-1 dan sel CD8+ tetapi tidak pada sel Th-2. Walaupun IL-10 tidak mempunyai efek proliferasi Th-1 dan sel CD8+, tetapi ia meningkatkan proliferasi sel B dan produksi imunoglobulin yang perlu untuk perkembangan dan maturasi dari anti bodi anti malaria. IL-10 mempunyai peran

yang penting pada respon sel T helper pada malaria. IL-10 juga berfungsi sebagai *down regulator* pada makrofag/inhibitor makrofag, mengurangi presentasi antigen, menghambat produksi ROI dan NOI, mencegah sel Th-1 berproliferasi dan menekan produksi IFN- γ , IL-6, TNF- α dan GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) oleh sel T. IL-10 berperan penting dalam menetralkan patologi dari makrofag pada malaria serebral dengan menghambat sekresi IFN- γ dan TNF- α .⁽¹²⁾

Terjadinya anemia berat dihubungkan dengan penurunan konsentrasi IL-10 dalam sirkulasi dan meningkatkan perbandingan TNF- α dan IL-10. Hal ini berkontribusi pada penekanan reversibel sumsum tulang yang terjadi pada penderita malaria.⁽¹²⁾

Pada penderita malaria falciparum didapatkan bahwa IL-10 dapat menghambat produksi TNF- α . Dalam serum penderita malaria ringan/tanpa komplikasi terdapat peningkatan kadar IL-10 dan penurunan kadar TNF- α , sedangkan pada malaria serebral ditemukan kadar TNF- α yang tinggi.⁽¹⁴⁾

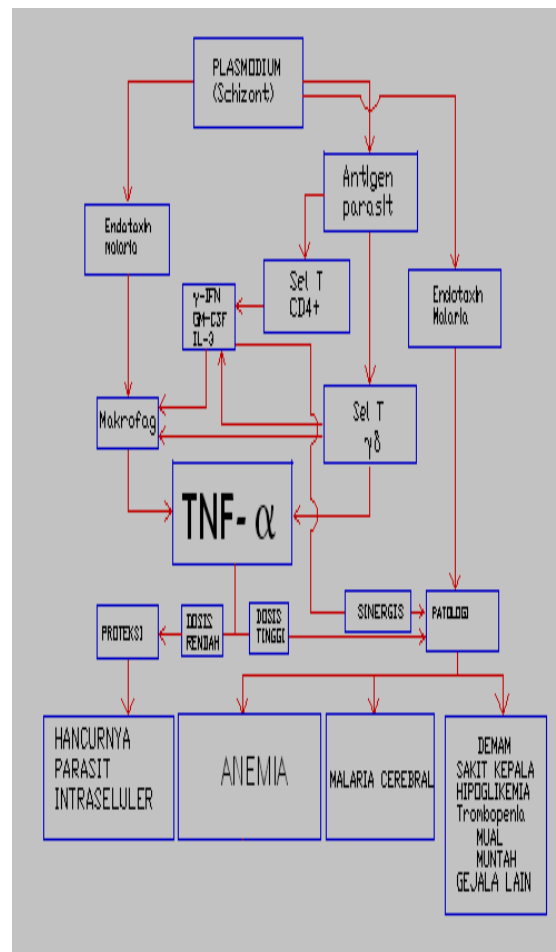
Patologi malaria

Masuknya anti gen malaria yang dilepaskan dalam darah perifer sewaktu pecahnya skizont, mengakibatkan mengeluarkan TNF- α melalui tiga jalan yang berbeda:⁽¹⁵⁾

- Efek antigen malaria pada sel Th-1 CD4+, menghasilkan IFN- γ dan beberapa TNF. Hal ini akan mengaktifkan makrofag menghasilkan sitokin inflamatori termasuk TNF dan IL-1.
- Efek beberapa anti gen malaria pada sel T $\gamma\delta$, akan meningkatkan konsentrasi dari IFN- γ dan TNF, peningkatan yang massive pada sel T $\gamma\delta$ terjadi pada individu yang naive yang baru pertama terinfeksi dengan akut malaria dan tidak terjadi pada individu dengan akut malaria yang

tinggal terus-menerus di daerah endemis.

- Efek tidak langsung pada makrofag oleh anti gen malaria (toxin malaria), mungkin lipid atau proteolipid, dihubungkan waktu skizont pecah (ketika merozoit masuk ke dalam sel darah merah dan dilepaskan pada permukaan lapisan).



Gambar 1. Mekanisme aktivasi TNF- α dalam patologi malaria.⁽¹⁵⁾

TNF- α akan menyebabkan demam, depresi eritropoesis dan meningkatnya eritrofagositosis yang akan berkontribusi terjadinya anemia dan secara langsung menyebabkan gejala non spesifik dari malaria. Mungkin juga konsentrasi sitokin yang lain yang menyebabkan *endogen pyrogen* seperti

IL-1 dan IL-6 juga meningkat selama malaria, ini berperan pada patofisiologi malaria berat.⁽⁸⁾

METODE PENELITIAN

Populasi penelitian :

Populasi penelitian adalah penderita infeksi malaria falciparum yang dirawat di bangsal penyakit dalam RS. DR. M. Djamil Padang dan RS swasta di Padang.

Prosedur pengambilan data

a. Pengambilan darah.

Setiap subyek di ambil 3 cc darah vena menggunakan spuit 3 cc, kemudian darah disentrifuse untuk diambil serumnya, kemudian serum disimpan dalam freezer -20°C, sampai jumlah sampel mencukupi, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar TNF- α dan IL-10.

b. Pengukuran kadar TNF- α dan IL-10

Pengukuran titer TNF- α dan titer IL-10 dari serum, menggunakan ELISA Kit.

Definisi operasional

1. Penderita malaria falciparum adalah penderita yang bila ditemukan parasit dalam bentuk *trophozoite*/bentuk *skizon* pada pemeriksaan hapus darah tepi, tipis dan tebal.⁽¹⁶⁾
2. TNF- α adalah titer TNF- α dalam serum darah penderita malaria falciparum yang di hitung dengan metode ELISA (Enzyme Linked Immuno Assay) dengan satuan pg/ml.
3. IL-10 adalah titer IL-10 dalam serum darah penderita malaria falciparum yang di hitung dengan metode ELISA (Enzyme Linked Immuno Assay) dengan satuan pg/ml.
4. Malaria berat adalah infeksi malaria falciparum stadium aseksual dengan satu atau lebih komplikasi sebagai berikut; malaria serebral (koma yang tidak bisa dibangun lebih dari 30 menit), anemia berat (Hb kurang dari 5 gr%), gagal ginjal akut, edema paru,

hipoglikemia (gula darah < 40 mg%), syok (tekanan sistolik < 70 mmHg), perdarahan spontan, gangguan kesadaran ringan, delirium, somnolen, kelemahan otot, ikterik (bilirubin > 3 mg%) dan hiperpireksia (temperatur rektal > 40°C).

5. Malaria ringan adalah infeksi malaria falciparum stadium aseksual tanpa komplikasi.
6. Densitas parasit adalah jumlah parasit dalam 200 leukosit di kali jumlah leukosit/mm³.
7. Daerah insiden rendah adalah daerah dengan insiden malaria < 10%, daerah insiden sedang memiliki insiden malaria 10%-50%, dan daerah insiden tinggi memiliki insiden malaria > 50%.
8. Hiperparasitemia: bila hitung parasit $\geq$ 100.000/ μ l, dan hipoparasitemia: bila hitung parasit < 100.000/ μ l.

Waktu Penelitian:

Penelitian dilaksanakan dari tanggal 1 Juni 2007 - Desember 2007. Penelitian dilaksanakan di bangsal Penyakit Dalam RS. DR. M. Djamil dan RS swasta di Padang untuk pengambilan serum penderita malaria falciparum sebanyak 25 kasus dan pemeriksaan ELISA dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RS. DR. M. Djamil Padang Sub bagian Imunologi.

Analisis Statistik

Data yang di peroleh dari pemeriksaan kadar TNF- α dan IL-10 dengan teknik ELISA (Enzyme Linked Immuno Assay) dilakukan pengolahan data kuantitatif secara manual dan komputer program SPSS serta disajikan dalam bentuk tabel dan histogram. Dilanjutkan dengan uji-t.

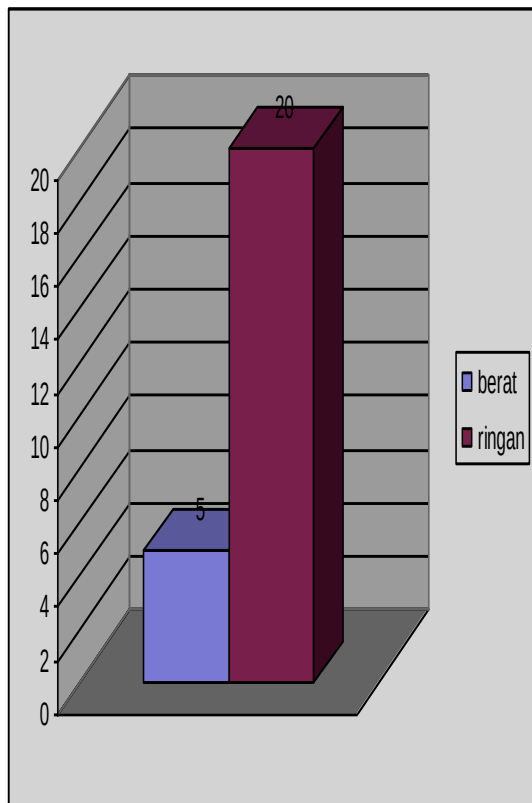
Uji korelasi yang digunakan adalah Pearson correlation jika distribusi data normal, dan jika distribusi data tidak normal digunakan Spearman. Hasil analisis statistik dinyatakan bermakna bila

didapatkan harga $p < 0,05$. Arah korelasi ditandai dengan nilai $\pm$ dan kekuatan korelasi (r).

HASIL PENELITIAN

Jumlah populasi penelitian adalah 25 orang penderita malaria falciparum yang di rawat di RS DR. M. Djamil, RS Selaguri, RS Yos Sudarso dan RS Asri.

Umumnya penderita malaria falciparum ditemukan berusia 20 - 29 tahun. Penderita pria lebih banyak yaitu 14 orang (56%) sedangkan wanita 11 orang (44%). Kebanyakan penderita malaria falciparum berasal dari daerah insiden rendah yaitu 68%.



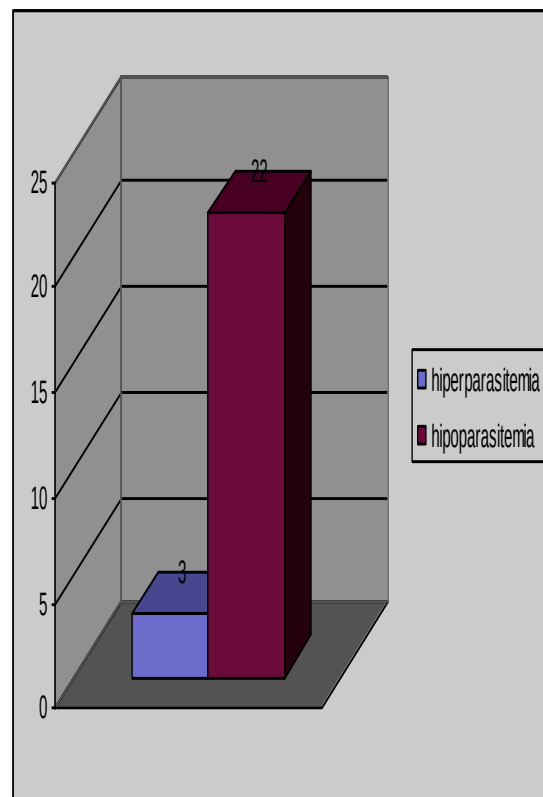
Gambar .2. Distribusi penderita malaria falciparum menurut derajat penyakit

Kebanyakan penderita adalah malaria falciparum tanpa komplikasi (malaria ringan) yaitu 20 orang (80%).

Tabel 1. Distribusi kadar hemoglobin penderita malaria falciparum

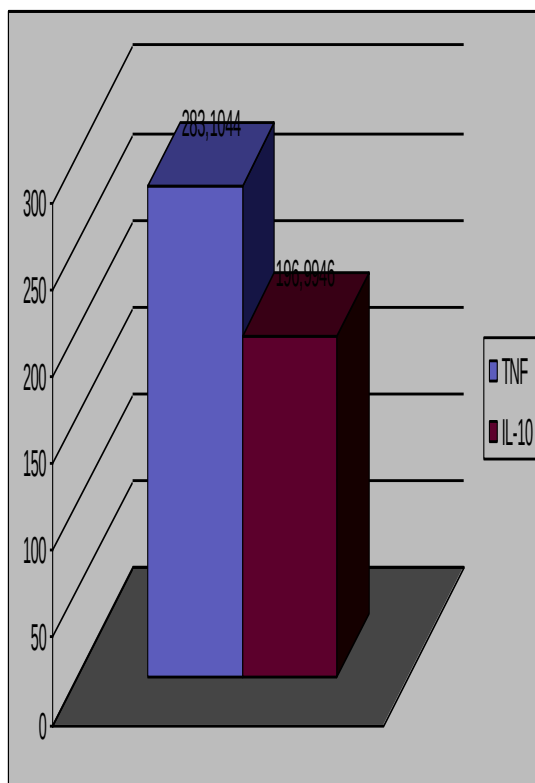
Kadar Hemoglobin	Frekuensi	%
< 6 gr% (berat)	1	4
6 – 8 gr% (sedang)	3	12
8 – 12 gr% (ringan)	7	28
> 12 gr% (normal)	14	56
Jumlah	25	100

Kebanyakan penderita malaria falciparum mempunyai kadar hemoglobin normal yaitu > 12 gr% (56%).



Gambar 3. Distribusi densitas parasit malaria falciparum

Densitas parasit malaria falciparum adalah 48.446 ± 118.950 dengan kisaran 400 – 500.000 par/ul. Hampir pada semua penderita ditemukan stadium trophozoit dan seorang penderita ditemukan stadium trophozoit, skizon dan gametosit. Tiga orang penderita ditemui densitas parasitnya ≥ 100.000 par/ul (hiperparasitemia).



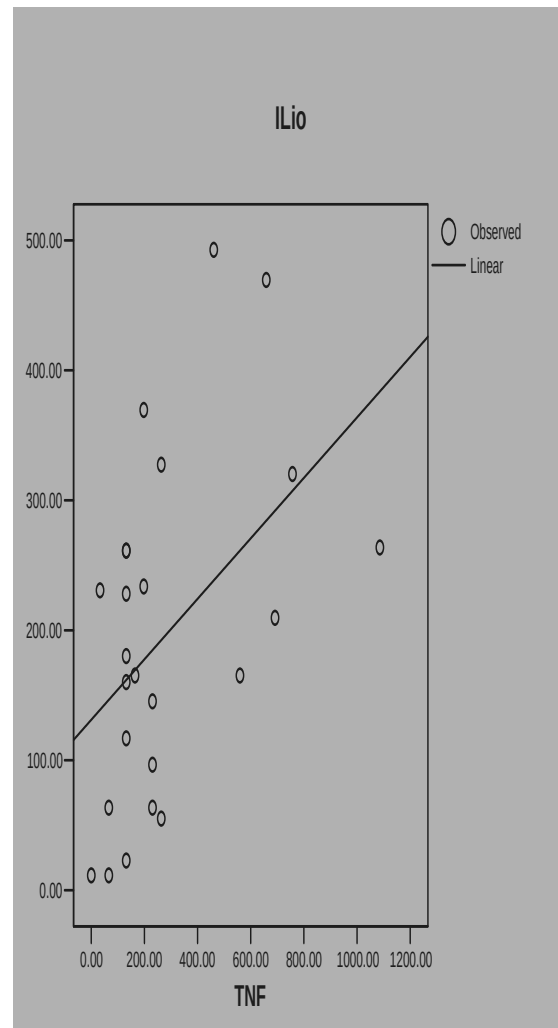
Gambar 4. Rerata TNF- α dan IL-10 penderita malaria falciparum.

Rerata TNF- α yang didapatkan $283,1044 \pm 267,7270$ dan rerata IL-10 $196,9946 \pm 131,9482$.

Tabel 2. Distribusi TNF- α dan IL-10 pasien malaria falciparum

Sitokin (pg/ml)	TNF- α		IL-10	
	frek	%	frek	%
0 - 100	4	16	7	28
101 - 200	10	40	6	24
201 - 300	5	20	7	28
301 - 400	0	0	3	12
> 400	6	24	2	8
Jumlah	25	100	25	100

Frekuensi yang terbanyak TNF- α antara 101 – 200 pg/ml (40%), frekuensi yang terbanyak IL-10 antara 0 - 100 pg/ml (28%) dan 201 – 300 pg/ml (28%).



Gambar 5. Hubungan TNF- α dengan IL-10 pada pasien malaria falciparum.

Tabel 3. Hubungan TNF- α dengan IL-10 penderita malaria falciparum

Sitokin	IL-10	
	r	p
TNF- α	0,491	0,13

Berdasarkan uji statistik tidak terdapat hubungan bermakna antara TNF- α dengan IL-10 dengan $p > 0,05$.

Tabel 4. Hubungan TNF- α dan IL-10 dengan kadar hemoglobin

Sitokin	Hemoglobin	
	r	p
TNF- α	- 0,189	0,365
IL-10	0,134	0,523

Berdasarkan uji statistik tidak terdapat hubungan bermakna TNF- α dan IL-10 dengan kadar hemoglobin dengan $p > 0,05$.

Tabel 5. Hubungan TNF- α dan IL-10 dengan derajat parasitemia

Sitokin	Parasitemia	
	r	p
TNF- α	0,036	0,865
IL-10	- 0,043	0,839

Berdasarkan uji statistik tidak terdapat hubungan bermakna TNF- α dan IL-10 dengan parasitemia dengan $p > 0,05$.

PEMBAHASAN

Umur dan jenis kelamin

Kelompok umur terbanyak berada pada rentang usia 20 – 29 tahun. Sementara itu bila diuraikan menurut jenis kelamin, maka pria lebih banyak menderita malaria dibandingkan wanita. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa wanita mempunyai respon imun yang lebih kuat dibandingkan pria oleh karena itu pria lebih banyak menderita malaria dibandingkan wanita.

Pada beberapa penelitian umur yang terbanyak menderita malaria antara 20 – 30 tahun karena pada umur ini adalah umur yang produktif, sering melakukan aktivitas yang berlebihan, kurang memperhatikan waktu istirahat, tidak memperhatikan kesehatan, kebiasaan hidup di luar rumah sampai larut malam di mana vektor nyamuk anopheles bersifat eksofilik (tinggal di luar rumah) dan eksofagik (menggigit di luar rumah) akan

memudahkan gigitan nyamuk. Sehingga pada umur antara 20 – 30 tahun banyak yang menderita penyakit malaria.

Gambaran laboratorium

Sebanyak 56% subjek pada penelitian ini mempunyai kadar hemoglobin normal mungkin disebabkan karena penderita baru pertama kali terinfeksi malaria sehingga infeksi tidak banyak menimbulkan kerusakan pada eritrosit.

Pada penelitian ini ditemukan 20% menderita malaria berat juga yang ditemukan oleh Harijanto, malaria berat/serebral di beberapa daerah masih cukup tinggi (di Indonesia berkisar 20,9% – 50%), tingginya mortalitas tergantung dari prosedur penanganan penderita malaria berat dimulai dari kecepatan diagnosa dan pengobatannya serta fasilitas penanganan pada fasilitas kesehatan. Faktor yang lain yang menyebabkan masih tingginya mortalitas ialah patogenesis dari malaria berat masih belum jelas.⁽²⁴⁾

Ekspresi TNF- α dan IL-10 penderita malaria falciparum

Pada penelitian ini rerata TNF- α yang di dapat pada penderita malaria falciparum adalah $283,10 \pm 267,72$ pg/ml sedangkan rerata IL-10 adalah $196,99 \pm 131,95$ pg/ml. Terjadi peningkatan TNF- α dan peningkatan IL-10 pada penderita malaria falciparum, sedangkan pada keadaan normal sitokin ini tidak terdeteksi.⁽¹⁷⁾

Berdasarkan hasil tersebut TNF- α lebih tinggi dari IL-10, ini berarti aktivasi sel Th-1 lebih dominan dari sel Th-2.

Hubungan TNF- α dengan IL-10 pada malaria falciparum

Pada penelitian ini didapatkan hubungan antara TNF- α dengan IL-10 menunjukkan hubungan yang sedang dengan $r = 0,491$ dan berkorelasi positif, artinya semakin tinggi TNF- α maka semakin tinggi juga IL-10. Hasil uji

statistik didapatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara TNF- α dengan IL-10 pada $p > 0,05$.

Hasil ini sama dengan yang didapatkan oleh peneliti lain yaitu Luty *et al* dan Nussenblatt *et al.*, di mana terdapat korelasi positif antara TNF- α dengan IL-10 dengan uji statistik terdapat hubungan bermakna antara TNF- α dengan IL-10.^(18,19)

Merozoit plasmodium falciparum masuk ke dalam tubuh seseorang dapat mengaktifkan limfosit T menjadi sel T helper (CD4+) Naive dan sel T sitotoksik (CD8+), sel T helper CD4+ Naive terjadi proliferasi dan diferensiasi menjadi Th-1 dan Th-2, Th-1 (proinflamasi) menghasilkan IFN- γ yang akan mengaktifkan makrofag menghasilkan sitokin diantaranya TNF- α , Th-2 (anti inflamasi) yang akan menghasilkan sitokin diantaranya IL-10. Keseimbangan sitokin yang dihasilkan oleh Th-1 (TNF- α) dan sitokin yang dihasilkan oleh Th-2 (IL-10) dapat menentukan berat ringannya penyakit.⁽²⁰⁾

Hubungan TNF- α dan IL-10 dengan kadar hemoglobin pada malaria falciparum

Pada penelitian ini didapatkan hubungan antara TNF- α dengan kadar hemoglobin menunjukkan hubungan yang lemah dengan $r = -0,189$ dan berkorelasi negatif, artinya semakin tinggi TNF- α maka semakin rendah kadar hemoglobin. Hasil uji statistik didapatkan tidak ada hubungan bermakna antara TNF- α dengan kadar hemoglobin dengan $p > 0,05$. Hubungan antara IL-10 dengan kadar hemoglobin menunjukkan hubungan yang lemah dengan $r = 0,134$ dan berkorelasi positif, artinya semakin tinggi IL-10 semakin tinggi juga kadar hemoglobin. Hasil uji statistik didapatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara IL-10 dengan kadar hemoglobin dengan $p > 0,05$.

Penelitian Nussenblatt *et al.*, di Uganda pada penderita akut dan tanpa komplikasi malaria falciparum didapatkan korelasi negatif antara TNF- α dengan kadar hemoglobin dan korelasi positif IL-10 dengan kadar hemoglobin.⁽¹⁹⁾

Penelitian Day *et al.*, di Vietnam pada 287 penderita malaria berat didapatkan korelasi positif antara IL-10 dengan kadar hemoglobin.⁽²¹⁾

TNF- α dihubungkan dengan beratnya penyakit, bila TNF- α tinggi dapat menyebabkan terjadinya suppressi eritropoesis, pengurangan produksi eritropoetin dan meningkatkan eritrofagositosis. Dengan meningkatnya IL-10 akan mencegah perkembangan anemia malaria berat. Meskipun mekanisme dari proteksi anemia oleh IL-10 belum jelas.⁽²²⁾

Pada infeksi falciparum, anemia yang terjadi adalah berat karena semua eritrosit dapat terserang. Eritrosit berparasit maupun tidak berparasit mengalami hemolisis karena fragilitas osmotik meningkat atau perkembangan autohemolisis osmotik dari eritrosit berparasit maupun tidak berparasit meningkat dan karenanya waktu hidup eritrosit di perpendek dan mempercepat terjadinya anemia.⁽²³⁾

Dengan kesimpulan bahwa terjadinya penurunan kadar hemoglobin dapat terjadi oleh parasit (pengrusakan eritrosit oleh parasit malaria) dan secara imunologi (karena peningkatan TNF- α).⁽²⁴⁾

Hubungan TNF- α dan IL-10 dengan derajat parasitemia pada malaria falciparum

Pada penelitian ini didapatkan hubungan antara TNF- α dengan parasitemia menunjukkan hubungan yang lemah dengan $r = 0,036$ dan berkorelasi positif, artinya semakin tinggi TNF- α maka semakin tinggi parasitemia. Hasil uji statistik tidak terdapat hubungan bermakna antara TNF- α dengan parasitemia dengan $p > 0,05$. Hubungan

antara IL-10 dengan parasitemia menunjukkan hubungan yang lemah dengan $r = -0,043$ dan berkorelasi negatif, artinya semakin tinggi IL-10 semakin rendah parasitemia. Hasil uji statistik didapatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara IL-10 dengan parasitemia dengan $p > 0,05$.

Penelitian Nussenblatt *et al.*, di Uganda pada penderita akut dan tanpa komplikasi malaria falciparum dan Luty *et al.*, di dapatkan hubungan bermakna antara TNF- α dan IL-10 dengan parasitemia dan berkorelasi positif. Penelitian Day *et al.*, di Vietnam pada 287 penderita malaria berat didapatkan hubungan bermakna IL-10 dengan parasitemia dan berkorelasi positif. May *et al.*, menemukan TNF- α berkorelasi secara positif dengan parasitemia yang berarti semakin tinggi TNF- α maka makin tinggi juga parasitemianya.^(18,19,21,25)

Beratnya penyakit pada malaria falciparum lebih disebabkan oleh jumlah parasit yang disekuester (parasit dalam eritrosit matang yang tinggal dalam jaringan mikro vaskular) di banding jumlah yang disirkulasi. Bila hitung parasit rendah tidak selalu berarti penderita tidak mengalami manifestasi berat atau penderita prognosanya baik. Hal ini disebabkan adanya sekuestrasi parasit yang mengakibatkan pemeriksaan parasit di darah tepi tidak cocok dengan adanya parasit sebenarnya di dalam jaringan.⁽²⁴⁾

KESIMPULAN

1. Terjadi peningkatan ekspresi TNF- α dan peningkatan ekspresi IL-10 pada infeksi malaria falciparum.
2. Peningkatan TNF- α diikuti oleh peningkatan IL-10 pada malaria falciparum dan berkorelasi positif.
3. Terdapat korelasi negatif antara TNF- α dengan kadar hemoglobin dan korelasi positif antara IL-10 dengan kadar hemoglobin.

4. Terdapat korelasi positif antara TNF- α dengan parasitemia dan korelasi negatif antara IL-10 dengan parasitemia.

SARAN

1. Perlu penelitian lebih lanjut untuk melihat TNF- α dan IL-10 pada infeksi malaria falciparum dengan jumlah sampel yang lebih banyak.
2. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi yang lain pada infeksi malaria falciparum.
3. Perlu penelitian lebih lanjut untuk pemanfaatan TNF- α sebagai terapi dan pengembangan vaksin pada malaria falciparum.

KEPUSTAKAAN

1. Newton, et al. Cerebral malaria. J Neural Neurosurg Psychiatry. 2000; 69: 433 – 41.
2. Suh, KN., et al. Malaria. CMAJ. 2004; 170: 1693 – 702.
3. Depkes RI. Penyakit malaria dan TBC menyebabkan 170.000 kematian setiap tahun di Indonesia. Jakarta. 2003.
4. Gunawan, S. Epidemiologi malaria. Dalam: Harijanto PN (ED) Malaria epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis & penanganan. Jakarta. EGC. 2000; 1– 13.
5. Gardner, MJ, Hall, N., Fung, Eula, White, O., et al. Genome sequenced of the human malaria parasite plasmodium falciparum. Nature. 2000; 419(3) (6906): 498-511 (Cited: 107).
6. Farouk, SE. T cell and anti body responses in plasmodium falciparum malaria and their relation to disease susceptibility. ISBN. 2005; pp 1 – 7.

7. Perlmann, P., Blomberg, MT. Malaria and the immune system in humans. *Chem Immunol. Basel, Karger*, vol 80, 2002; pp 229 – 42.
8. Pichyangkul, S., Saengkrai, P, Webster, HK. Plasmodium falciparum pigment induces monocytes to release high levels of tumor necrosis faktor-alpha and interleukin-1 beta. *AmJ Trop Med Hyg.* 1994; 51(4): 430 – 35.
9. Nugroho, A., Harijanto, PN. Immunologi pada malaria. Dalam Harijanto PN (ED) *Malaria epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis & penanganan.* Yakarta. EGC. 2000; 128 – 47.
10. Greenberg, PL., Gordeuk, V., et al. Major hematologic diseases in the developing world: new aspects of diagnosis and management of thalassemia, malarial anemia, and acute leukemia. *The American Society of Hematology.* 2001.
11. Plebanski, M., Proudfoot, O., et al. Immunogenetics and the design of plasmodium falciparum vaccines for use in malaria-endemic populations. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 295 – 30.
12. Malaguarnera, L., Musumeci, S. The immune response to plasmodium falciparum malaria. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2: 472 – 8.
13. Dodoo, D., Omer, FM., Todd, J., et al. Absolute levels and ratios of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in vitro predict clinical immunity to plasmodium falciparum malaria. *The Journal of Infectious Diseases.* 2002; 185, p.971– 9.
14. Kurtzhals, JAL., Adabayeri, V., Akanmori, BD., et al. Low plasma concentration interleukin 10 in severe malarial anemia compared with cerebral and uncomplicated Malaria. *Lancet.* 1998; 351: 1768 – 72.
15. Hommel, M. Immunology of malaria. In *quaderni dicooperazione sanitria health co-operation paper.* AIFO. 1997; 15: 53 – 60.
16. Purwaningsih, S. Diagnosis malaria. Dalam: Harijanto PN (Ed). *Malaria epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis & penanganan.* Jakarta. EGC. 2000; 185 – 93.
17. Nasrul, E. Ekspresi CD4 dan CD8 serta kadar IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α , INF- γ pada imunopatogenesis hepatitis-C kronik. 2005.
18. Luty, AJF, Perkins, DJ, Lell B., et al. Low interleukin-12 activity in severe plasmodium falciparum. *Infect Immun.* 2000; 68(7): 3909 – 15.
19. Nussenblatt, V., Mukasa, G., Metzger, A., et al. Anemia and interleukin-10, tumor necrosis factor alpha, erythropoietin levels among children with acute, uncomplicated plasmodium falciparum malaria. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* 2001; 8, no 6. p. 1164 – 70.
20. Mohan, K., Mary, M., et al. Acquired immunity to asexual blood stages. Dalam: *Malaria Parasite Biology, Pathogenesis and Protection.* ASM. 1998; 32; 467 – 84.
21. Day, NPJ., Hien, TT., Schollaardt, T., et al. The prognostic and pathophysiologic role of pro- and anti inflammatory cytokines in severe malaria. *The Journal of Infectious Diseases.* 1999; 180; 1288 – 97.
22. Weatherall, DJ., Miller, LH., et al. Malaria and the red cell. *The American Society of Hematology.* 2002.

23. Tambajong, EH. Patobiologi malaria. Dalam: Harijanto PN (ED). Malaria Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis & Penanganan. Jakarta. EGC. 2000; 96 – 108.
24. Harijanto, PN. Gejala klinik malaria. Dalam: Harijanto PN (ED) Malaria Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis & Penanganan. Jakarta. EGC. 2000; 151 – 64.
25. May, H., Nicholas, JW. Molecular mekanisme of cytoadherence in malaria. Am J. Physiol. Cell. 276 C. 1999; 1231 – C 124.